

JP 406016025 A  
JAN 1994

**(54) AMINO ACID DERIVATIVE**

(11) 6-16625 (A) (43) 25.1.1994 (19) JP

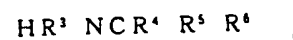
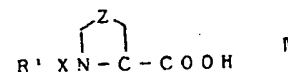
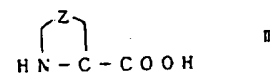
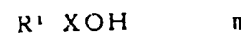
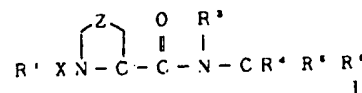
(21) Appl. No. 5-87250 (22) 14.4.1993

(71) SANKYO CO LTD (72) KOJI MATSUI(3)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D207/16, C07D213/82, C07D233/64, C07D277/06, C07D333/24, C07D333/38//A61K31/165, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/425, A61K31/455

**PURPOSE:** To provide a new amino acid derivative which is useful as an immunoactivating agent against tumors, bacterium infections or autoimmune diseases and as a host-controlled carcinostatic agent.

**CONSTITUTION:** The compound of formula I (R<sub>1</sub> is benzyl, phenyl which may be substituted (may be substituted with 1 to 3 halogen atoms), X is -CO-, -SO<sub>2</sub>-; Z is methylene, S; R<sup>3</sup> is H; R<sup>4</sup> is H, 1 to 4C alkyl; R<sup>5</sup> is 1 to 4C alkyl; R<sup>6</sup> is phenyl), for example, a compound of formula I where R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup> is phenyl, X is CO, Z is CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> is H, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are methyl. The compound of formula I is obtained by allowing a formula of formula II to react with a compound of formula III in the presence of a condensing agent, or its reactive derivative followed by reaction of the product of formula IV with a compound of formula V.



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-16625

(43) 公開日 平成6年(1994)1月25日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 207/16		8314-4C		
213/82				
233/64	1 0 6			
277/06				
333/24				

審査請求 有 発明の数 1 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-87250  
 (62) 分割の表示 特願昭59-145731の分割  
 (22) 出願日 昭和59年(1984)7月13日

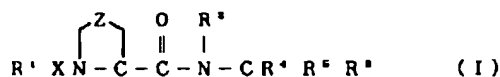
(71) 出願人 000001856  
 三共株式会社  
 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
 (72) 発明者 松井 孝司  
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
 式会社農業研究所内  
 (72) 発明者 長野 光男  
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
 式会社化学研究所内  
 (72) 発明者 北村 公一  
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
 式会社生物研究所内  
 (74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノ酸誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化15】



〔式中、R<sup>1</sup> はベンジル基、置換基を有してもよいフェニル基（その置換基はハロゲン原子を示し、これらの置換基を1ないし3個有してもよい。）を示し、Xは-CO-基または-SO<sub>2</sub>-基を示し、Zはメチレン基または硫黄原子を示し、R<sup>3</sup> は水素原子を示し、R<sup>4</sup> は水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基を示し、R<sup>5</sup> は炭素数1乃至4のアルキル基を示し、R<sup>6</sup> はフェニル基を示す。〕を有する化合物。

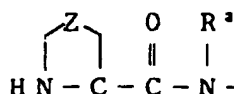
【効果】 本発明の化合物はすぐれた免疫賦活作用及び抗腫瘍作用を有するので、各種感染症および悪性腫瘍の治療剤または予防剤として有用である。

3

【0019】(式中、Zは前述したものと同意義を示す。)を有する化合物と一般式

【0020】

【化9】 $\text{HR}^3 \text{NCR}^4 \text{R}^5 \text{R}^6$  (V)

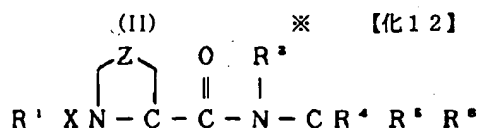


(VI)

【0022】(式中、Z、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および $\text{R}^6$ は前述したものと同意義を示す。)を有する化合物へ導き、この化合物に一般式

【0023】

【化11】 $\text{R}^1 \text{XOH}$



(I)

【0025】(式中、 $\text{R}^1$ 、X、Z、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および $\text{R}^6$ は前述したものと同意義を示す。)を有する化合物が得られる。

【0026】A法およびB法において一般式(II)の反応性誘導体は、酸ハロゲン化物、もしくはスルホニルハライドであり、(この場合のハロゲンは塩素または臭素原子である。)または酸無水物である。

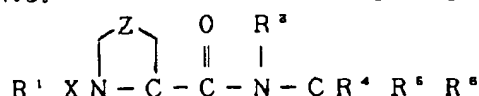
【0027】A法において(II)と(III)の反応において(II)の酸ハライドまたはスルホニルハライドを用いる場合は塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、またはピコリンなど)の存在下に反応を行う。

【0028】反応に用いる溶媒は、水、メタノール、ジオキサン、メチルセロソルブ、メチレンクロリド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミドが用いられる。

【0029】反応温度は0℃～100℃で行われ、反応時間は30分～2時間である。

【0030】本反応によって得られる一般式(IV)を有する化合物は常法に従って精製する。

【0031】(IV)と(V)の縮合反応は、縮合剤(ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルイミダゾール、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド、2,2'-ジピリジルジスルフィド、またはメチルピリジニウムハライドなど)の存在下に行うか、または(IV)を前述の縮合剤と処理してアズラクトンとするかあるいは塩基(トリエチルアミン、ピリジンまたはDBUなど)の存在下にアルコキシカルボニルクロリド(エトキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリドまたはベンジルオキシカルボニルクロリド)を反応させ(IV)の混合酸無水物としてこれに(V)を反応させることにより行われる。



(I)

\* (式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および $\text{R}^6$ は前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を縮合させ一般式

【0021】

【化10】

※ (式中 $\text{R}^1$  およびXは、前述したものと同意義を示す。)を有する化合物またはその反応性誘導体を反応させる一般式

【0024】

【化12】

【0032】本反応に用いる溶媒は反応(II)と(III)に用いられる溶媒を用いることができる。反応温度は-20℃～150℃である。

【0033】得られた目的化合物(I)は通常分離精製手段、たとえば、洗浄、抽出、濃縮、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの手段を用いることによって分離することができる。

【0034】式(I)で表わされる化合物は、分子内に不斉炭素を有する場合、複数の立体異性体が存在するが、これらの一種類の立体異性体またはその混合物はいずれも本発明に包含される。

【0035】一方本合成法により必要に応じて、光学異性体を別個に合成することも可能である。すなわちその場合はあらかじめ光学分割された原料化合物を用いて上記の反応を行うことによって対応する式(I)の光学異性体を得ることができる。

【0036】B法の(III)と(V)の縮合反応において、通常(III)のアミノ基は保護(保護基は、イソブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなど)して行われる。(III)と(V)の縮合反応は、A法で述べた(IV)と(V)の縮合反応と同様の反応条件下で行われる。(III)と(V)の反応で得られる化合物(VI)は常法に従って精製できる。ここに得られた(VI)のアミノ基の保護基を除去した後、得られた化合物と化合物(II)を反応させる。本反応はA法で述べた(II)と(III)の反応と同様に行い一般式(I)を有する化合物が得られる。本発明によって得られる一般式(I)を有する具体的化合物を表1にかかげる。

【0037】

【表1】

【0038】

【化13】

び抗腫瘍性化学療法剤と被検化合物併用群の平均生存日数増加率(延命率)を求めた。更に実験期間内において、移植腫瘍部位より固形腫瘍が完全に、あるいは一旦消失した動物数より奏効率を求めた。

【0055】被検化合物の抗腫瘍効果は、抗腫瘍性化学療法剤単独投与群の延命率および奏効率に対する抗腫瘍性化学療法剤と被検化合物併用群の延命率の増加(増加延命率)および奏効率の増加(増加奏効率)を指標とし、多くの腫瘍研究機関にて抗腫瘍性化学療法剤の有効性判定基準として採用されている延命率25%以上を基本に、投与量のいずれかにおいて、25%以上の増加延命率を示す場合、又は抗腫瘍性化学療法剤単独投与群の奏効率が0%である点より増加奏効率20%以上を示す場合のいずれかの条件を満たした場合を(+)と判定した。その試験結果を表3に示す。

【0056】

【表3】

MH-134腫瘍に対する効果

化合物番号	延命率の増加	奏効率の増加
4	+	+
対照薬 ベスタチン	-	+

なお表中の化合物番号は表4の化合物番号を示す。

【0057】この結果から該被検化合物には抗腫瘍性化学療法剤との併用により、すぐれた抗腫瘍効果のあることが認められる。

【0058】表2及び表3の薬理試験結果から明らかなように、本発明のアミノ酸誘導体は、免疫系に作用し、後天的免疫不全状態を改善し、化学療法剤などの併用または単独投与により、悪性腫瘍の治療剤としてすぐれていることが判明した。

【0059】本発明のアミノ酸誘導体は、腫瘍、細菌感染症若しくは自己免疫性疾患を対照とする免疫賦活剤および宿主介在性制癌剤としてすぐれていることが明らかである。その投与形態としては皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、坐剤などによる非経口投与方法あるいは錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などによる経口投与方法があげられる。その成人に対する投与量は対象疾患、投与経路および投与回数などによって異なるが、通常は1日5乃至300mgを1回または数回に分けて投与する。

【0060】本発明のアミノ酸誘導体は、他の免疫賦活剤および制癌剤から類推して任意慣用の方法で投与用に調整することができる。従ってこの発明は人体用医薬として好適なアミノ酸誘導体を含有する製剤組成物をも包含するものである。このような組成物は任意所要の製薬用担体により慣用の方法で使用に供される。これらの組

成物が単位投与量からなる場合には、各単位は5乃至50mgの活性成分を含有するのが好ましい。

【0061】次に参考例、実施例を示して、本発明を説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0062】

【参考例】

参考例1.

N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ酢酸

グリシン(2.0g)と水酸化ナトリウム(2.1g)の水溶液(15ml)に、氷冷下激しく攪拌しながら、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド(5.5g)をゆっくりと滴下し、滴下終了後70℃でさらに2時間、加熱攪拌する。放冷後反応液を酢酸エチルで洗浄したのち水層を8N塩酸で中和し、析出する結晶を濾取し、乾燥すると4.6gの目的物を得た。

【0063】同様にして、式(IV)で表される原料中間体を合成することができた。

【0064】参考例2.

20 N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド

N-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -アラニン(6.6g)と $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジルアミン(4.0g)およびトリエチルアミン(7.4g)を乾燥メチレンクロリド(400ml)に溶解し、2-クロル-1-メチルピリジニウムヨード(8.8g)を室温でゆっくりと加え、添加後さらに2時間加熱還流する。反応液を10%水酸化ナトリウム溶液、1N-塩酸水で洗浄したのち、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥する。反応液を減圧濃縮して得られる粗結晶(10.7g)をn-ヘキサン-ベンゼンより再結晶すると融点96~97℃を有する目的物5.6g得た。(収率56%)

参考例3.

N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-3-アミノプロピオンアミド

参考例2.の反応で得られた化合物(4.51g)とパラジウム-カーボン(1.5g)とのメタノール-酢酸-水(8:2:1)混合液(110ml)に室温、常圧にて水素ガスを4時間導入する。次いで不溶物を濾去した後10%水酸化ナトリウム液でpH10とし、酢酸エチル(150ml)で抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮すると目的化合物(2.3g)を油状分として得た。同様にして、式(VI)で表される原料中間体を合成することができた。

【0065】参考例4.

N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-3-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド

50  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジルアミン(5.0g)とトリフェニルホスフィン(10.0g)の塩化メチレン(200ml)溶液に10

し、次いで1N-塩酸水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。反応液を減圧濃縮したのち残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、分離精製（ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒）すると1.97gの目的物を得た。収率90%、融点：156～157℃

元素分析 ( $C_{18}H_{22}N_2O_2$ )

計算値：C, 72.95; H, 6.80; N, 9.45

分析値：C, 72.99; H, 6.89; N, 9.45

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (nujol)  $cm^{-1}$ : 3380, 3280, 1680, 1645

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72 (6H, s), 4.21 (2H, d, J=5Hz), 7.2-7.7 (10H, m), 7.8-8.0 (2H, m)。

【0072】参考例11.

N-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)-2-ベンゾイルアミノアセトアミド

3-アミノ-2, 2-ジメチルブタン (1.0g) と馬尿酸 (1.7g) の酢酸エチル溶液 (30ml) に、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド (2.2g) を加え、室温にて2時間攪拌し、さらに1夜放置する。析出物を濾別した後、濾液を10%水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで1N塩酸で洗浄した後、さらに食塩水で洗浄し、反応濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると1.65gの目的物を得た。

収率64%、融点：124～126℃

元素分析 ( $C_{15}H_{22}N_2O_2$ )

計算値：C, 68.67; H, 8.45; N, 10.68

分析値：C, 68.65; H, 8.60; N, 10.65

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (nujol)  $cm^{-1}$ : 3300, 1680, 1640

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90 (9H, s), 1.09 (3H, d, J=7Hz), 3.80 (1H, q-d, J=7Hz, 3Hz), 4.18 (2H, d, J=7Hz), 6.9-7.1 (1H, br. s), 7.3-7.55 (3H, m), 7.65-8.0 (3H, m)。

【0073】参考例12.

N- $\alpha$ -メチルベンジル-2-(2, 6-ジクロルベンゾイルアミノ)アセトアミド

窒素気流中でN-(2, 6-ジクロルベンゾイル)グリシン (1.74g) とトリエチルアミン (0.71g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (30ml) に、-20℃でゆっくりとイソブチルクロロホルレート (1.05g) を滴下し、20分間攪拌する。次いで、 $\alpha$ -フェネチルアミン (0.84g) を加え、-10～-20℃にたもちながら30分間攪拌したのち反応液を酢酸エチル (60ml) で抽出する。抽出液を10%水酸化ナトリウム溶液と1N塩酸で洗浄した後、さらに食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。反応液を減圧濃縮した後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて精製すると1.58gの目的物を得た。

収率67%、融点155℃

元素分析 ( $C_{17}H_{18}N_2O_2$ )

計算値：C, 58.13; H, 4.59; N, 7.98; Cl, 20.19

分析値：C, 57.98; H, 4.68; N, 8.02; Cl, 20.34

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (nujol)  $cm^{-1}$ : 3340, 3230, 1645

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.40 (3H, d, J=7Hz), 3.87 (2H, d, J=6Hz), 4.90 (1H, q-d, J=7Hz, 6Hz), 7.07-8.87 (10H, m)。

【0074】参考例13.

10 N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-3-(ベンゾイルアミノ)プロピオンアミド

N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-3-アミノプロピオンアミド (0.4g) とトリエチルアミン (0.22g) のトルエン溶液 (10ml) にベンゾイルクロリド (0.3g) をゆっくりと滴下し、さらに2時間攪拌する。次いでエチルエーテル (20ml) で希釈した後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ精製すると0.52gの目的物を得た。

【0075】収率87%、融点147～148℃

20 元素分析 ( $C_{19}H_{22}N_2O_2$ ) :

計算値 : C, 73.52; H, 7.14; N, 9.02

分析値 : C, 72.92; H, 7.15; N, 9.02

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (nujol)  $cm^{-1}$ : 3300, 1640

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69 (6H, s), 2.54 (2H, t, J=6Hz), 3.71 (2H, t-d, J=6Hz, 6Hz), 7.2-7.6 (10H, m), 7.7-8.0 (2H, m)。

【0076】参考例14.

30 N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-2-ベンゾイルアミノ-3-ベンジルオキシプロピオンアミド

参考例5で得られた化合物をトリエチルアミンにて処理して得られる油状物 (3.2g) とトリエチルアミン (1.5g) を塩化メチレン (150ml) に溶解し、この溶液に氷冷下ベンゾイルクロリド (1.5g) を滴下した。混合液を30分間攪拌した後塩化メチレン層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をエーテル-ヘキサンより再結晶すると4.1gの目的化合物が得られた。融点88～90℃

40 元素分析 ( $C_{28}H_{28}N_2O_3$ ) :

計算値 : C, 74.97; H, 6.78; N, 6.73

分析値 : C, 74.74; H, 6.85; N, 6.68

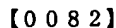
赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (nujol)  $cm^{-1}$ : 3250, 1660, 1630

参考例15.

N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-3-ヒドロキシ-2-(ベンゾイルアミノ)プロピオンアミド

N- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル-2-ベンゾイルアミノ-3-ベンジルオキシプロピオンアミド (2.0g) を10%

50 Pd/C (0.4g) の存在下、酢酸 (4ml) -エタノール (60ml)



化合物番号	R <sup>1</sup>	X	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	融点℃
1	Ph	CO	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	119 ~120
2	Ph	CO	S	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	ゴム状
3	Ph	CO	CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	Ph	ゴム状
4	Ph	CO	S	H	H	CH <sub>3</sub>	Ph	ゴム状

上記表中、Phはフェニル基を、(s)はS配位を示す。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 333/38				
// A 6 1 K 31/165	A D U	8413-4C		
31/38	A B D	9360-4C		
31/40		9360-4C		
31/425		9360-4C		
31/455		9360-4C		

(72) 発明者 清水 總明  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社生物研究所内